

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 56 314 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/26
A 61 K 9/22
A 61 K 9/127

⑳ Aktenzeichen: 197 56 314.7
㉔ Anmeldetag: 12. 12. 97
㉕ Offenlegungstag: 24. 6. 99

DE 197 56 314 A 1

㉑ Anmelder:
Bodmeier, Roland, Prof. Dr., 14163 Berlin, DE

㉒ Vertreter:
Schubert, K., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
10119 Berlin

㉓ Erfinder:
Bodmeier, Roland, Prof. Dr., 14163 Berlin, DE;
Maincent, Philippe, Prof. Dr., Nancy, FR

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 41 39 883 A1
DE 38 00 256 A1
EP 05 61 695 A1
= DE 6 93 18 334 T2
EP 02 51 680 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Zubereitung mit verlängerter Verweildauer am Applikationsort

⑤⑦ Diese Erfindung beschreibt feste, schnell zerfallende
Zubereitungen, die die Verweildauer am Wirkort, z. B. am
Auge, verlängern.

DE 197 56 314 A 1

Diese Erfindung beschreibt feste, schnell zerfallende Zubereitungen, die die Verweildauer am Wirkort, z. B. am Auge, verlängern.

Eine zu kurze Verweildauer des Wirkstoffes am Applikationsort ist ein häufiges Problem bei der Anwendung von Arzneiformen an Schleimhäuten, insbesondere bei Augenarzneiformen, aber auch bei vaginalen, rektalen, oder nasalen Zubereitungen. Die am häufigsten verwendeten ophthalmischen Arzneiformen sind Augentropfen. Augentropfen haben verschiedene Nachteile. Ein Großteil der Tropfen wird sofort wieder aus dem Auge ausgewaschen oder durch falsche Anwendungstechnik nur teilweise am Auge angebracht. Zur Verlängerung der Verweildauer und damit der pharmakologischen Wirkung wurden flüssige Systeme entwickelt, die im Kontakt mit der Tränenflüssigkeit ihre Viskosität durch Gelieren erhöhen. Diese flüssigen Zubereitungen enthalten Polymere, die entweder durch pH- oder Temperatur-Veränderung (US 5,192,535, US 5,077,033) gelieren. Mit diesen Zubereitungen wird zwar die Verweildauer durch eine Viskositätssteigerung verlängert, das Problem des Eintropfens und eines Dosisverlusts bleibt jedoch bestehen. Zur besseren Applikation und zu einer Verlängerung der pharmakologischen Wirkung wurden feste Darreichungsformen, wie z. B. Inserte entwickelt. Inserte haben den Vorteil der genauen Platzierung in den Bindehautsack und damit einer exakten Dosierung und einer Verlängerung der Verweildauer. Ferner treten bei festen Zubereitungen weniger Stabilitätsprobleme (chemische, physikalische oder mikrobielle Instabilitäten) auf. Diese Inserte lösen sich entweder gar nicht (z. B. Ocusert) oder nur langsam auf (US 5,229,128), können aus dem Bindehautsack herausfallen und erzeugen ein Fremdkörpergefühl. Die bisher aufgeführten Überlegungen treffen meist auch auf vaginale, rektale oder nasale Arzneiformen zu. Mit der vorliegenden Erfindung werden die Probleme der ungenauen Dosierung flüssiger Zubereitungen und das länger andauernde Fremdkörpergefühl von Inserten umgangen und gleichzeitig die Verweildauer am Applikationsort verlängert. Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich um feste Zubereitungen, die nach der Applikation, z. B. am Auge, schnell zerfallen und die Verweildauer verlängern.

Verschiedene feste, in Wasser rasch zerfallende oder sich auflösende Darreichungsformen zur peroralen Applikation sind bekannt. Diese Arzneiformen werden in die Mundhöhle eingebracht (auf die Zunge gelegt), zerfallen dort im Idealfall in wenigen Sekunden und verlängern nicht die Verweildauer am Applikationsort. Ferner wird keine lokale, sondern meist eine systemische pharmakologische Wirkung angestrebt. Diese Arzneiformen, die ohne Wassereinnahme geschluckt werden, bieten sich besonders für Patientengruppen an, die Probleme beim Schlucken haben (z. B. Kinder oder alte Leute). Die schnell zerfallenden Arzneiformen können zum Beispiel durch Verpressen hergestellt werden (DE-OS 22 46 013). In WO 93/13758 werden schnell zerfallende Tabletten mit verbesserter Härte beschrieben, die ein schmelzbares Bindemittel und sich verflüchtigende Substanzen enthalten. Nach Erwärmen der Tabletten erfolgt ein Verflüchtigen der flüchtigen Substanz (z. B. Ammoniumcarbonat) und ein Verschmelzen des Bindemittels, dies führt zu einer verbesserten Tablettenhärte. Eine weitere pharmazeutische Dosierungsform, die durch Lyophilisierung hergestellt wird, löst sich innerhalb weniger Sekunden im Mundspeichel auf (DE 27 44 493). Nach der Gefriertrocknung erhält man eine Matrix mit offenem Netzwerk. Schnell zerfallende folienförmige Darreichungsformen sind in DE 40 18 247 beschrieben. Bei diesen Systemen handelt es

sich um schnell zerfallende Zubereitungen, die peroral verabreicht werden, die die Verweildauer am Applikationsort jedoch nicht verlängern und mit denen meist eine systemische Wirkung erzielt wird.

Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich um feste, schnell zerfallende Zubereitungen, die am Auge, vaginal, rektal oder nasal angewendet werden und die die Verweildauer am Applikationsort verlängern. Der Begriff "schnell zerfallend" ist weitgreifend und umfaßt nicht nur, im reinen Sinne der Wörter, einen raschen Zerfall, sondern bedeutet, daß die Zubereitung ihre ursprüngliche Form nach der Applikation rasch verliert, z. B. durch vollständige(n) oder teilweise(n) Zerfall, Quellung, oder Auf- oder Anlösung oder einer Kombination dieser Vorgänge. Der Zerfall erfolgt im Idealfall innerhalb weniger Minuten. Ein besonderer Aspekt der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist eine Verlängerung der Verweildauer des Wirkstoffes am Applikationsort. Zum Beispiel haben Augentropfen eine nur sehr kurze Verweildauer am Applikationsort, meist von nur wenigen Minuten. In Kontakt mit Körperflüssigkeiten bilden die erfindungsgemäßen festen Zubereitungen z. B. eine viskose und/oder bioadhäsive Masse, die die Verweildauer des Wirkstoffes am Applikationsort verlängert. Dadurch kann der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum resorbiert werden oder lokal wirksam sein. Ein Vorteil gegenüber normalen Inserten ist auch, daß die Zubereitung rasch zerfällt und daher nicht lange als Fremdkörper empfunden wird.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in verschiedenen Formen und durch unterschiedliche, dem Fachmann bekannte Verfahren für den jeweiligen Applikationsort hergestellt werden. Zu diesen Verfahren zählen unter anderem die Lyophilisation, die Extrusion, das Verpressen in Formlinge und die Herstellung von Filmen.

Bei der Lyophilisation werden zum Beispiel der Wirkstoff oder wirkstoffhaltige Partikel mit einer flüssigen Trägerphase vermischt, diese flüssige Phase wird in eine Form (z. B. in die Vertiefungen einer Blisterpackung) eingegeben, eingefroren und dann lyophilisiert. Durch Form und Abmessungen der Behältnisse sind dabei Form und Abmessungen der gefriergetrockneten Darreichungsformen vorgegeben. Diese Darreichungsformen können entweder direkt in den Behältnissen oder nach Herausnahme aus diesen Behältnissen weiter konfektioniert werden. Die flüssigen Zubereitungen können auch entsprechend großflächig lyophilisiert und anschließend die Darreichungsformen eines bestimmten Formats aus den gefriergetrockneten Flächen durch Spalten, Schneiden und/oder Stanzen hergestellt werden. Die Porosität der Zubereitung kann durch den Gehalt an Lösungsmittel oder auch durch eindispersierte Gase beeinflußt werden. Die erhaltene Matrix ist porös und erlaubt daher eine schnelle Auflösung oder einen raschen Zerfall der Zubereitung. Bevorzugt verwendet man wasserlösliche Materialien als Trägersubstanzen, da hierdurch der rascheste Zerfall der Matrix bewirkt werden kann, wenn man das Produkt in ein wäßriges Medium gibt. Als Trägermaterialien können Proteine (z. B. Gelatine, Albumine, Sojabohnen Proteine usw.), Polysaccharide (z. B. Stärke, Agar-Agar, Karrageen, Tragant, Dextran, Dextrin, Chitosan, Alginate, Pektine, Gummi Arabikum, Xanthan Gummi, Gellan Gum usw.), Cellulosederivate (Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose Hydroxyethylcellulose, Natrium Carboxymethylcellulose), Vinylderivate (Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, usw.) oder Mischungen dieser Träger verwendet werden. Ferner können noch Füllstoffe wie Zucker (z. B. Lactose, Glukose, Mannit, Sorbit, Saccharose usw.) beigegeben werden. Die Zerfallszeit hängt von der Zusammensetzung, insbesondere von der Art des Trägers, seiner Molmasse und seiner Konzentration ab. Die Makromo-

leküle können auch teilhydrolysiert verwendet werden.

Die Herstellung von schnell zerfallenden Zubereitungen durch Verpressen erfolgt durch dem Fachmann bekannte Verfahren, wie z. B. der Direkttablettierung oder über Granulierverfahren und anschließender Verpressung. Dabei können zusätzlich zu den unter Lyophilisation aufgeführten Hilfsstoffen und allgemein üblichen Tablettierhilfsstoffen auch Hilfsstoffe, die in schnell zerfallenden, zur Anwendung in der Mundhöhle bestimmten Tabletten verwendet werden. Besonders bei Vaginaltabletten ist zu einer Beschleunigung des Zerfalls auch die Verwendung eines Brausegemisches möglich.

Die Formgebung in Filme kann durch allgemein bekannte Verfahren wie zum Beispiel Streich-/Rakel- oder Extrusionsverfahren erfolgen. Die Zerteilung in Einzeldosen kann durch Schneiden, Stanzen, Prägen und vergleichbare Verfahren erfolgen.

Die oben beschriebenen Polymere können durch einen viskositäts erhöhenden Effekt oder teilweise zusätzlich noch durch eine bioadhäsive Wirkung nach dem schnellen Zerfall der Zubereitung die Verweildauer am Applikationsort entsprechend verlängern. Zur Verlängerung der Verweildauer können der Zubereitung auch spezielle bioadhäsive Substanzen beigegeben werden. Dazu zählen in erster Linie bioadhäsive Polymere, die in Kontakt mit Wasser quellen und die Haftung der Zubereitung am Applikationsort fördern. Zu den Polymeren zählen die dem Fachmann bekannten Polymere mit bioadhäsiven Eigenschaften wie zum Beispiel Polyacrylsäure (Carbopol), Natriumalginat, Chitosan, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Gellan Gum, Lektine usw. Es können ferner auch Polymere eingesetzt werden, die am Applikationsort aufgrund von pH, Temperatur oder Ionen gelieren und dabei die Viskosität der Zubereitung erhöhen.

Als Wirkstoffe können alle Arzneistoffe, die am Auge, nasal, vaginal oder rektal verabreicht werden, verwendet werden. Die Wirkstoffe können sowohl lokal als auch systemisch wirken. Ferner können feste, schnell zerfallende Zubereitungen hergestellt werden, die Polymere, z. B. Carboxyvinyl-Polymere (Carbopol) enthalten und die nach Auflösung künstliche Tränenflüssigkeiten, z. B. zur Behandlung von Augentrockenheit, bilden. Ferner kann auch eine erfindungsgemäße, aber arzneistofffreie Zubereitung eine positive Wirkung am Applikationsort ausüben.

Zusätzlich zum raschen Zerfall der festen Zubereitung und einer Verlängerung der Verweildauer am Applikationsort ist die Verwendung wirkstoffhaltiger Partikel ein besonderer Aspekt dieser Erfindung. Der Wirkstoff ist dabei in Partikel, z. B. polymere Mikropartikel, eingeschlossen und wird dann in die Zubereitung während der Herstellung eingearbeitet. Partikuläre Wirkstoff-Trägerpartikel werden überwiegend zur Retardierung der Wirkstofffreisetzung verwendet. Der Einschluß in die Partikel kann aber auch zu einer reduzierten Irritation am Applikationsort, zu einer verbesserten Stabilität des Wirkstoffs, und, vor allem mit kolloidalen Teilchen, auch zu einer Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung (z. B. bei lipophilen Wirkstoffen) führen. Der Begriff Partikel umfaßt Pellets (ca. 0,5 mm bis 1,5 mm Durchmesser), Mikropartikel und Teilchen im kolloidalen Größenbereich. Der Begriff "Einschluß des Wirkstoffs in die Partikel" ist weitfassend und umfaßt unter anderem eine physikalische oder chemische Adsorption, eine Umhüllung des Wirkstoffes sowie die Einbettung in die Partikel in gelöster oder dispergierter Form. Der Wirkstoff wird dabei durch verschiedene Verfahren wie z. B. wäßrige oder organische Phasenseparation, Sprühtrocknung, Lösungsmittelverdampfungsmethode (Solvent Evaporation), Schmelzerstarrung, Schmelzemulsionsbildung, Coating usw. eingeschlossen.

Zu den kolloidalen Partikeln zählen Liposomen und Polymer- oder Lipid-Nanopartikel. Die kolloidalen Partikel können durch viele, dem Fachmann bekannte Verfahren, hergestellt werden.

Als Trägermaterialien für die Partikel werden die dem Fachmann bekannten, und teilweise schon weiter oben aufgeführten wasserunlöslichen und wasserlöslichen Polymere synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Ursprungs (z. B. Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylphthalat, Acrylate wie z. B. Poly(methylmethacrylate), Eudragite, Cyanoacrylate, biologisch abbaubare Polymere wie Polyarihydride, Polyester (Polylactid-Glykolide), Polyorthoester und Polyacetale), und Lipide (Öle, Fette, Fettsäuren, oder Wachse), sowie deren Derivate oder Mischungen verwendet.

Wirkstoffe können auch an Ionenaustauscherharze gebunden werden. Dies kann zu einer Retardierung der Wirkstofffreisetzung oder zu einer Reduzierung der Irritation führen. Der an ein Ionenaustauscherharz gebundene Wirkstoff kann wiederum in Partikel eingeschlossen werden.

Neben den oben aufgeführten Vorteilen von wirkstoffhaltigen Partikeln, hat ihre Einarbeitung in eine feste im Vergleich zu einer flüssigen Zubereitung viele Vorteile. Im Falle einer wäßrigen Zubereitung diffundiert der Wirkstoff während der Lagerung aus den Partikeln in das Dispersionsvehikel, retardierende Eigenschaften gehen verloren. Ferner kann es im flüssigen Zustand zu unerwünschten Wechselwirkungen zwischen dem Lösungsmittel und dem Trägermaterial der Partikel kommen, dies kann z. B. zu einer Veränderung des Freisetzungsprofils während der Lagerung führen. Die Stabilität des Wirkstoffs und der Trägerpolymere in den Partikeln ist in flüssiger Phase wesentlich kritischer zu betrachten, in wäßriger Phase kann es z. B. zur Hydrolyse kommen. Ferner entfallen bei festen Zubereitungen physikalische Stabilitätsprobleme, z. B. Sedimentation der Partikel.

Weitere Bestandteile in den Zubereitungen können Farbstoffe, Konservierungsmittel, Puffersubstanzen, Substanzen zur Einstellung der Tonizität, Weichmacher usw. sein. Ein weiterer Vorteil der festen im Vergleich zu flüssigen Zubereitungen ist, daß bei entsprechender Herstellung auf Konservierungsmittel verzichtet werden kann. Ferner können, insbesondere für biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe, wie z. B. Peptide/Proteine oder Oligonucleotide, Penetrationsverbesserer oder Enzyminhibitoren der Zubereitung zugegeben werden. Diese Hilfsstoffe verbessern die Resorption der Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können sowohl human- als auch veterinärmedizinisch eingesetzt werden. Falls erforderlich können sie sterilisiert oder aseptisch hergestellt werden. Die Applikation der Zubereitungen kann analog zu anderen festen Arzneiformen durch den Patienten oder den Arzt erfolgen, auch mit speziellen, dem Fachmann bekannten Applikatoren.

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

Beispiel 1

Die nachfolgenden Zubereitungen wurden durch Lyophilisation hergestellt.

Grundformulierung:

Der Wirkstoff/wirkstoffhaltige Partikel (0,1–20 Gew.-%) werden in eine wäßrige Gelatinelösung (5–10 Gew.-%), die autoklaviert (121 C, 2 bar, 1 h) wurde, gelöst oder dispergiert. Die flüssige Phase wird in eine Vertiefung einer Blisterpackung eingegeben, eingefroren und anschließend ge-

friergetrocknet. Es wird eine poröse Matrix erhalten, die sich in Wasser in wenigen Minuten, teilweise innerhalb weniger Sekunden auflöst.

Wirkstoffe, wirkstoff-haltige Partikel:

Als Wirkstoffe wurden Timololmaleat, Pilocarpin HCl und Betaxolol HCl in gelöster Form verwendet. Pilocarpin Base wurde durch pH-Erhöhung ausgefällt und in die wäßrige Lösung eindispersiert. Betaxolol wurde auch an ein Ionenaustauscherharz (Amberlite IRP-69) gebunden und dann in die wäßrige Lösung dispersiert. Polycaprolacton, Ethylcellulose oder Polylactid-glycolid – Nano oder Mikro-Partikel (hergestellt durch Sprühtrocknung oder Solvent Evaporationsverfahren, im Falle von Nanopartikeln durch nachfolgende Homogenisation), Lipid-Nano- oder Mikro-Partikel (hergestellt durch Schmelzemulsionsverfahren oder Sprüherstarung) wurden in die wäßrige Lösung dispersiert.

Weitere Hilfsstoffe:

Zusätzlich oder anstelle der Gelatine wurden Stärke, Natriumalginat, Hydroxypropylmethylcellulose, Gellan Gum, Polyvinylalkohol, und Polyvinylpyrrolidon als Trägermaterial für die poröse Matrix eingesetzt. Als zusätzlicher Füllstoff wurde Mannit eingesetzt.

Als bioadhäsive Polymere wurden der wäßrigen Phase vor der Lyophilisation Polyacrylsäure, Carbopol (0,1–0,5%) oder Natriumcarboxymethylcellulose zugegeben.

Die Verweildauer am Kaninchenauge konnte z. B. mit Indium DTPA-markierten Gelatine Inserten (ohne spezielle bioadhäsive Polymere) auf 62 min im Vergleich zu 10 min, erzielt mit einer wäßrigen Lösung, erhöht werden.

Beispiel 2

Aus den unter Beispiel 1 aufgeführten flüssigen Zubereitungen, die durch Lyophilisation in die erfindungsgemäßen festen Zubereitungen überführt wurden, wurden auch Filme durch Ausgießen dieser flüssigen Zubereitungen mit nachfolgender Trocknung hergestellt. Im Vergleich zu den Lyophilisaten war die Zerfallszeit verlängert, sie befand sich aber immer noch Bereich von Minuten.

Beispiel 3

Die nachfolgenden Zubereitungen wurden durch Tabletierung hergestellt.

Der Wirkstoff/wirkstoffhaltige Partikel werden mit verschiedenen Hilfsstoffen vermischt und entweder naßgranuliert/verpreßt oder direkt verpreßt. Als Hilfsstoff, der den raschen Zerfall besonders fördert, wurde mikrokristalline Cellulose (MCC) (z. B. Avicel) in einer Konzentration von mindestens 40 und 50% verwendet. Die Einarbeitung von 5 bis 15% Brausemischung (Citronensäure/Natriumbicarbonat) hat sich auch als positiv für den Zerfall erwiesen. Bei vollständig löslichen Tabletten bietet sich anstelle von MCC Mannit oder Lactose an. Als Viskositätserhöhende und/oder bioadhäsive Stoffe wurden die unter Beispiel 1 verwendeten Polymere eingesetzt.

Der Zerfall wurde neben der Formulierung vor allem durch die Tablettenhärte beeinflusst.

Patentansprüche

1. Feste, in Wasser schnell zerfallende Zubereitung, die die Verweildauer des Wirkstoffes am Applikationsort verlängert.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Wasser in weniger als 15 min zerfällt.
3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

daß sie in Wasser in weniger als 5 min zerfällt.

4. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Wasser in weniger als 1 min zerfällt.

5. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Wasser in weniger als 30 Sekunden zerfällt.

6. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine pharmakologisch aktive Substanz ist.

7. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Partikel eingeschlossen ist.

8. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Pellets eingeschlossen ist.

9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Mikropartikel eingeschlossen ist.

10. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Partikel mit einer Partikelgröße überwiegend kleiner als 20 µm eingeschlossen ist.

11. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in kolloidale Teilchen eingeschlossen ist.

12. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Liposomen eingeschlossen ist.

13. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Nanopartikel eingeschlossen ist.

14. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial der Partikel ein Polymer ist.

15. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial der Partikel ein Cellulosederivat (z. B. Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylphthalat) oder ein Acrylatderivat (z. B. Poly(methylmethacrylat), Eudragite, Cyanoacrylate) ist.

16. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial der Partikel ein biologisch abbaubares Polymer aus der Gruppe der Polyanhydride, Polyester (z. B. Polylactid-Glykolide), Polyorthoester oder Polyacetale) ist.

17. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial der Partikel ein Lipid ist.

18. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel bioadhäsive Eigenschaften haben.

19. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff an ein Ionenaustauscherharz gebunden ist.

20. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff verzögert freigibt.

21. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff beschleunigt freigibt.

22. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Stabilität des Wirkstoffes verbessert.

23. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Irritation des Wirkstoffes verringert.
24. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bioadhäsive Substanzen enthält. 5
25. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die bioadhäsiven Substanzen Polymere sind.
26. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Polyacrylsäure, Natriumalginat, Chitosan, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Gellan Gum, Lektine oder deren Mischungen oder Derivate enthält. 10
27. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
28. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung durch Lyophilisation hergestellt wird. 15
29. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder wirkstoffhaltige Partikel in eine flüssige Phase eingearbeitet wird/werden und die flüssige Zubereitung in eine Form eingegeben und lyophilisiert wird. 25
30. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung durch Extrusion hergestellt wird. 30
31. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung durch Verpressung hergestellt wird. 35
32. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß wirkstoffhaltige Partikel in die Zubereitung eingearbeitet werden.
33. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Proteine (z. B. Gelatine, Albumine, usw.), Polysaccharide (z. B. Stärke, Agar-Agar, Karrageen, Tragant, Dextran, Dextrin, Chitosan, Alginate, Gummi Arabikum, Pektin, Xanthan Gummi, Gellan Gum usw.), Cellulosederivate (Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose Hydroxyethylcellulose, Natrium Carboxymethylcellulose), Vinylderivate (Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, usw.) oder Mischungen dieser Träger enthält. 40
34. Tabletten- oder pellet-artige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
35. Filmartige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche. 45
36. Stäbchenartige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
37. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur Anwendung am Auge.
38. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur vaginalen Anwendung. 50
39. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur rektalen Anwendung.
40. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur nasalen Anwendung. 65
41. Vorrichtung zur Applikation einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche am Applikationsort.

- Leerseite -